

CASE REPORT

## 만성 C형 간염 복막 투석 환자에서 Pegylated Interferon Alpha-2a 치료 1예

태혜진, 전대원, 최종욱, 김웅준, 김봉영, 손주현, 이민호

한양대학교 의과대학 내과학교실

### A Case of Pegylated Interferon Alpha-2a Monotherapy in a Peritoneal Dialysis Patient with Chronic Hepatitis C

Hye Jin Tae, Dae Won Jun, Jong Wook Choi, Woong Jun Kim, Bong Young Kim, Joo Hyun Sohn and Min Ho Lee

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Pegylated interferon (PEG-IFN) is now the standard treatment for chronic hepatitis C. But, there are few reports about patients with end stage renal disease, and treatment protocol for HCV infection has not been determined, particularly in patients on peritoneal dialysis. We experienced a case of a peritoneal dialysis patient with chronic hepatitis C who was successfully treated with PEG-IFN monotherapy. A 50-year old man was undergoing peritoneal dialysis because of diabetic nephropathy. Considering that his HCV genotype was 2, we decided to treat him with PEG-IFN alpha-2a monotherapy 4 month after the beginning of peritoneal dialysis. We adopted a 90 µg of PEG-IFN administration. After the injection of PEG-IFN, dialysate concentration of PEG-IFN did not change significantly. HCV-RNA disappeared at the 4th week and sustained virus response was achieved thereafter. No side effects were observed during the treatment of 24 weeks. PEG-IFN monotherapy with dose modification may be a safe and effective treatment for HCV infection in patients undergoing peritoneal dialysis. (*Korean J Gastroenterol* 2011;58:107-110)

**Key Words:** Hepatitis C, Chronic; Interferons; Peritoneal dialysis

## 서 론

만성 C형 간염은 투석을 받고 있는 말기 신부전 환자에서 높은 유병률과 사망률을 높이는 원인이 된다.<sup>1</sup> 정상 신기능을 가진 만성 C형 간염 치료로 pegylated interferon (PEG-IFN) 과 리바비린(ribavirin)의 병합 요법이 쓰이지만 이 약물들이 신장에서 대사되기 때문에 신기능이 저하된 환자에서는 주의가 필요하며 이에 따른 용량과 투여기간의 변경이 요구된다. 일반적으로 혈액투석을 받는 경우 리바비린은 혈액투석으로 제거되지 않고 축적되어 용혈성 빈혈이 발생 될 수 있어 신장 청소율이 50 mL/min 이하인 경우에는 사용하지 않는다. 따

라서 투석을 시행받는 환자의 경우 인터페론 알파를 단독으로 사용하거나 페그 인터페론을 감량하여 사용하는 것을 권고하고 있다.<sup>2</sup> 그러나 투석을 받는 환자에서 페그 인터페론의 용량을 얼마로 정할 것인가에 대한 자료는 부족하다. 다만 혈액 투석을 시행받는 만성 C형 간염 환자에서 페그 인터페론을 사용한 약물 역동학 연구에서 혈액투석으로는 거의 제거되지 않으며 약물 역동학 검사 결과를 고려하였을 때 페그 인터페론의 신장으로 제거율은 약 1/3 정도였으며 이에 따라 혈액투석의 경우 135 µg/wk의 용량이 적절하다고 제시하였다.<sup>3</sup> 또한 최근에는 혈액투석환자에서 저용량의 페그 인터페론과 저용량의 리바비린을 투여하여 비교적 안전하게 치료를 하였다

Received March 5, 2011. Revised May 12, 2011. Accepted May 12, 2011.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 전대원, 133-792, 서울시 성동구 행당동 17번지, 한양대학교병원 내과

Correspondence to: Dae Won Jun, Department of Internal Medicine, Hanyang University Medical Center, 17, Haengdang-dong, Sungdong-gu, Seoul 133-792, Korea. Tel: +82-2-2290-8338, Fax: +82-2-2290-8314, E-mail: noshin@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

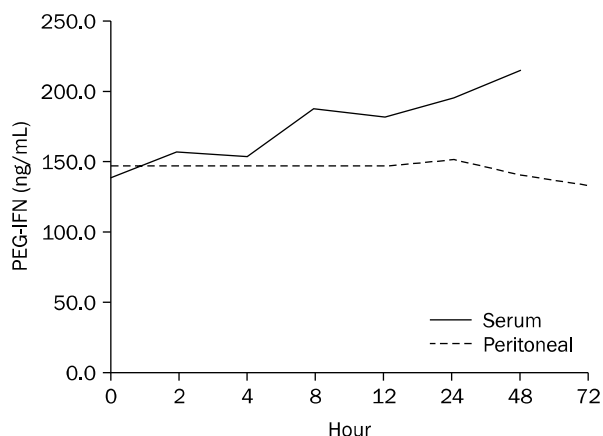
는 연구결과도 보고되었다.<sup>4</sup>

그러나 복막 투석을 받고 있는 환자에서 복막 투석으로 페그 인터페론이 얼마나 제거되는 지에 대한 약동학적 연구가 없어 용량 및 안전성에 대한 치료 지침이 확립되어 있지 않다. 따라서 페그인터페론 치료에 대한 보고는 매우 적은 상태이며 이에 대한 안전성과 적정용량에 대하여 연구된 바가 매우 적다.

저자들은 국내에서 처음으로 복막투석 환자의 만성 C형 간염 치료로 페그 인터페론 단일 요법을 사용하여 특별한 부작용 없이 지속 바이러스 반응(sustained virological response, SVR)을 보인 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

50세 남자가 페그 인터페론 치료를 위해 입원하였다. 15년 전 당뇨병과 고혈압을 진단받았고 3년 전 만성 C형 간염 진단



**Fig. 1.** Mean peritoneal fluid and serum PEG-IFN concentration-time profiles following a 90 µg subcutaneous dose. PEG-IFN, Pegylated interferon.

**Table 1.** Mean Peritoneal Fluid PEG-IFN Concentration-Time Profiles Following a 90 µg Subcutaneous Dose

Time (hour)	0	24	48	72
PEG-IFN concentration (ng/mL)	147.0	151.9	141.2	133.9

PEG-IFN, Pegylated interferon.

**Table 2.** Mean Serum PEG-IFN Concentration-Time Profiles Following a 90 µg Subcutaneous Dose

Time (hour)	0	2	4	8	12	24	48
PEG-IFN concentration (ng/mL)	140.3	157.3	154.9	188.6	182.4	195.6	215.2

PEG-IFN, Pegylated interferon.

을 받았고 내원 4개월 전에 당뇨병성 신장병증으로 인한 말기 신부전 진단 후 복막 투석을 시작하였다. 지속적으로 외래 추적 관찰 중 HCV RNA titrer가 증가하였다. 음주력과 한약 등의 약물 복용력은 없었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C였다. 결막에서 경미한 빈혈소견이 관찰되었고, 호흡음과 심음은 정상이었고, 복부 청진에서 장음은 정상이었으며, 간과 비장은 촉진되지 않았다. 복부 압통이나 반발통은 없었고, 촉진 되는 종괴는 없었다. PEG-IFN 치료를 하기 전 시행한 말초 혈액검사에서 혈색소 9.9 g/dL, 헤마토크리트 31.4%, 백혈구 5,960/µL, 혈소판 223,000/µL이었고, 혈청 생화학 검사에서 BUN 82.6 mg/dL, 크레아티닌 11.0 mg/dL, AST 36 U/L, ALT 50 U/L, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, 알카라인 포스파타제 61 IU/L, 총 단백 7.5 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 프로트롬빈 시간 92%였다. 간염바이러스 표지자 검사에서 HBsAg/anti-HBs, IgM anti-HBc 음성이었고 anti-HCV 양성, HCV 유전자형은 2형, HCV RNA  $5.21 \times 10^5$  copies/mL였다. 복부초음파 검사에서는 에코 음영이 약간 증가되어 만성 간질환을 시사하였으나 간경변 소견은 보이지 않았다. 내원 2일부터 페그 인터페론 90 µg 피하주사 투여를 시작하였고 투여 전과 투여 후 2, 4, 8, 12, 24, 48시간 후의 혈청 내 페그 인터페론 투여 전과 투여 후 1, 2, 3일 후의 복막 투석액 내의 페그 인터페론의 용량을 검사하였다. 페그 인터페론 측정은 ELISA kit (Epitomics, Inc., Burlingame, CA, USA)를 이용하였다. 페그 인터페론 주사 후 복막 투석액 내의 농도는 큰 변화가 없었고(Fig. 1, Table 1) 혈청 내의 농도는 시간이 지남에 따라 점점 증가하는 양상을 보였다(Table 2, Fig. 1). 페그 인터페론 주사 시 특별한 부작용은 없었다. 퇴원 후 주 1회 페그 인터페론 alpha-2a 90 µg 피하 주사 치료를 유지하였고 1달 후 HCV RNA <15 IU/mL였다. 24주 치료 후 HCV RNA <15 IU/mL로 치료 종료 바이러스 반응(end of treatment response, ETR)을 보였고 6개월 후 SVR을 획득하였다.

## 고 찰

혈액 투석을 받고 있는 환자에서의 만성 C형 간염의 유병률은 13.7%로 알려져 있다.<sup>5</sup> 이에 비해 복막 투석 환자는 혈액 투석 환자에 비해 수혈을 필요로 하는 경우가 적고 투석을

**Table 3.** Baseline Characteristics of Clinical trial of IFN or PEG-IFN Patients on Chronic Hepatitis C on Peritoneal Dialysis

	Treatment	IFN dose	Outcome
Bruchfeld et al. <sup>16</sup>	IFN alpha-2b + ribavirin	3 MU×3/wk	Relapse
Chan et al. <sup>17</sup>	PEG-IFN alpha-2a	135 µg	Withdraw
Mimura et al. <sup>1</sup>	PEG-IFN alpha-2a	30 µg → 90 µg	SVR
Kim et al. <sup>19</sup>	IFN alpha-2a	3 MU×3/wk	SVR

IFN, interferon; PEG-IFN, Pegylated interferon; SVR, sustained virological response.

하는 동안 C형 간염에 노출될 기회가 적기 때문에 감염률이 2-3배 정도 낮다.<sup>6</sup> 세계적으로 투석을 하는 환자 중 복막투석을 선택하는 환자는 전체 투석인구의 11%에 불과하며 대부분의 경우 혈액투석을 선호하고 있다. 하지만 나라마다 약간 차이가 있어 멕시코(78%), 대한민국(22%), 영국(25%)을 제외하고는 대부분의 경우 복막투석의 환자 비율이 10%를 넘지 않는다.<sup>7</sup> 그동안 혈액 투석 환자를 대상으로 만성 C형 간염 치료에 관한 연구는 많았으나 복막 투석 환자를 대상으로 페그 인터페론 단일 요법 치료를 했던 연구는 매우 부족했다. 저자들은 복막 투석 환자에서 만성 C형 간염의 치료로 페그 인터페론을 사용하여 특별한 합병증 없이 SVR를 얻었고 페그 인터페론 주사 후 혈청과 복막 투석액 내의 농도를 검사하여 복막 투석액으로의 페그 인터페론 제거가 적다는 것을 확인하였다.

페그 인터페론은 인터페론 분자에 불활성의 polyethylene glycol을 결합시킴으로써 신장 제거율을 감소시키고 인터페론의 대사를 변화시켜 반감기를 길게 하여 주 1회 피하 주사로 기존의 주 3회 인터페론 주사보다 우수하게 혈중 농도를 장시간 일정하게 유지할 수 있다.<sup>8</sup> 정상 신기능을 가진 만성 C형 간염 환자에서는 페그 인터페론과 리바비린의 병합 요법이 표준 치료로 알려져 있다.<sup>9</sup> 그러나 혈액 투석을 받는 말기 신부전 환자의 경우 리바비린은 투석으로 약물이 제거되지 않고 축적되어 심한 용혈성 빈혈을 가져오기 때문에 쓰기 어려워<sup>10</sup> 페그 인터페론이나 인터페론 단일 요법을 사용한다. PEG-IFN alpha-2b는 혈액 투석을 받는 말기 신부전 환자에서 정상 신기능 환자 투여 용량의 50%로 감량 사용했을 때 AUC (756 versus 324 IU/hr · mL;  $p < 0.05$ )와 반감기(10 versus 6 hours;  $p < 0.05$ )가 의미있게 증가한다.<sup>11</sup> 따라서 혈액 투석을 받는 환자에서는 PEG-IFN alpha-2b는 50%로 용량을 감량하여 사용하고 PEG-IFN alpha-2a의 경우는 주로 간에서 대사되어 제거율이 25-45% 감소되기 때문에 135 µg/wk 사용이 추천된다.<sup>12</sup> American Gastroenterological Association와 American Association for the Study of Liver Disease는 혈액 투석을 받고 있는 만성 C형 간염 환자에게 용량을 감량한 페그 인터페론 또는 인터페론 단일 요법을 권고하고 있다.<sup>13,14</sup> 현재까지의 메타 분석을 볼 때 혈액 투

석 환자에서의 페그 인터페론 단일 요법의 SVR 31% (95% CI 7-55), 약물 부작용으로 인한 drop-out rate 27% (95% CI 1-52), 인터페론의 SVR 39% (95% CI 32-46), drop-out rate 19% (95% CI 13-26)였다.<sup>15</sup> Gupta 등<sup>3</sup>은 혈액 투석 환자에서 PEG-IFN-2b 1 µg/kg를 사용했을 때 tolerable하였고 혈액 투석이 페그 인터페론 신장 청소율에 큰 영향을 주지 않는 것을 보였다.

그러나 복막 투석 환자의 페그 인터페론(PEG-IFN) 치료에 대한 연구는 많지 않다(Table 3). Bruchfeld 등<sup>16</sup>은 1명의 복막 투석 환자를 대상으로 인터페론과 리바비린을 사용하는 연구를 시행했으나 치료 중 재발되었고 Chan 등<sup>17</sup>은 1명의 복막 투석 환자를 대상으로 PEG-IFN alpha-2a 135 µg으로 치료하였으나 약물 부작용으로 중단되었다. Mimura 등<sup>1</sup>은 복막 투석 환자에게 PEG-IFN alpha-2a 주 1회 30 µg로 6주간 사용하다가 90 µg으로 증량하여 48주 치료하여 SVR를 얻었다. 혈액 투석 환자의 PEG-IFN alpha-2a의 약물 동역학과 표준 치료 지침은 있으나 복막 투석 환자에서는 아직 알려진 바 없기 때문에 혈중 약물 농도의 모니터링이 어쩔 수 없이 필요하였다. 그러므로 저자들은 PEG-IFN alpha-2a 90 µg 주사 전후의 혈청과 복막 투석액에서의 페그 인터페론 농도를 측정하여 그 변화 과정을 보았다. 주사 후의 혈청 내 페그 인터페론 농도는 시간에 따라 증가하나 복막 투석액 내의 농도는 큰 변화가 없었던 것으로 보아 복막 투석이 페그 인터페론의 제거에 큰 영향을 주지 않는다고 볼 수 있다. 또한 말기 신부전 환자를 대상으로 한 코호트 연구에서 페그 인터페론 부작용으로 절반 이상에서 치료를 중단했던<sup>18</sup> 경우에 비해 표준 치료의 50% 용량으로 페그 인터페론을 사용하여 별다른 부작용 없이 24주 치료 후 SVR를 보였다.

이번 증례에서 PEG-IFN alpha-2a 주사 후 혈청 및 복막 투석액의 페그 인터페론 농도를 측정하여 페그 인터페론 제거에 복막 투석이 큰 영향이 없다는 점을 시사했다. 그러나 크리아티닌 청소율(Ccr)이 30 mL/min 이하인 경우 페그 인터페론의 반감기가 약 55시간<sup>3</sup>임을 고려할 때 주사 후 복막 투석액에서는 3일 이후까지 페그 인터페론의 농도 검사를 시행했으나 혈청에서는 48시간까지만 시행하여 이후의 결과를 확인하지 못한 한계가 있다. 향후 더 많은 복막 투석 환자에서 페

그 인터페론에 대한 약물 역동학 및 안전성 연구로 이에 대한 치료 정립이 필요하겠다.

## REFERENCES

1. Mimura I, Ishibashi Y, Tateishi R, Kaname S, Fujita T. Pegylated interferon alpha-2a monotherapy in a peritoneal dialysis patient with chronic hepatitis C. *NDT Plus* 2008;1:233-235.
2. Kim YJ. The management of chronic hepatitis C. *Korean J Med* 2009;77:275-281.
3. Gupta SK, Pittenger AL, Swan SK, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alpha2b in patients with chronic renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1109-1115.
4. Liu CH, Liang CC, Liu CJ, et al. Pegylated interferon alpha-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut* 2009;58:314-316.
5. Johnson DW, Dent H, Yao Q, et al. Frequencies of hepatitis B and C infections among haemodialysis and peritoneal dialysis patients in Asia-Pacific countries: analysis of registry data. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1598-1603.
6. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997;51:981-999.
7. Couchoud C. Epidemiology and financial aspects of peritoneal dialysis in end-stage renal disease. *Rev Prat* 2010;60:1194-1196.
8. Alberti A, Benvegnù L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S104-S118.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008;(109):S1-S99.
10. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13:316-321.
11. Uchihara M, Izumi N, Sakai Y, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998;80:51-56.
12. Berenguer M. Treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Hepatology* 2008;48:1690-1699.
13. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-264.
14. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
15. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Interferon monotherapy of chronic hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2008;15:79-88.
16. Bruchfeld A, Ståhle L, Andersson J, Schvarcz R. Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection—a pilot study. *J Viral Hepat* 2001;8:287-292.
17. Chan TM, Ho SK, Tang CS, et al. Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:11-17.
18. Degos F, Pol S, Chaix ML, et al. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1017-1023.
19. Kim HW, Choi BS, Kim MK, et al. Results of treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha (rINF-alpha) in pre- and post-transplant patients. *J Korean Soc Transplant* 2001;15:194-202.